

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Safinamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln).

Der G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Die Zusatztherapie mit

- einem Non-Ergot Dopaminagonisten
oder
- einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer)
oder
- einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer).

Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird. Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine Tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Alternativen den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber der Vergleichstherapie Entacapon vor.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Safinamid gegenüber Entacapon mit Placebo als Brückenkompator durch und schließt hierfür insgesamt 6 Studien ein: 2 Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und 4 Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Alle vom pU eingeschlossenen Studien haben eine Dauer von 24 Wochen. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pU zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer identifiziert hat. Dabei entsprechen die vom pU identifizierten Safinamid- und Entacapon-Studien grundsätzlich der Fragestellung.

Studienpool für den indirekten Vergleich auf der Entacapon-Seite nicht vollständig

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde auf der Entacapon-Seite 1 zusätzliche relevante Studie BIA-91067-301 identifiziert. Mit einer Studiendauer von 1 Jahr erfüllt die Studie das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen für die vorliegende Bewertung. Dies weicht jedoch vom Vorgehen des pU ab, der zunächst für die Suche nach direkt vergleichenden Studien keine Mindeststudiendauer festgelegt hat. Für den indirekten Vergleich legte er hingegen bei seiner Suche nach Studien mit Entacapon eine Studiendauer von genau 24 beziehungsweise 102 Wochen fest, weil dies der Dauer der von ihm identifizierten Safinamid-Studien entsprach. Daher hat er auch die Studie BIA-91067-301 mit einer Dauer von 1 Jahr nicht in seinen indirekten Vergleich eingeschlossen. Dieses Vorgehen ist aber methodisch nicht adäquat, da es durchaus sinnvoll sein kann Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen. Darüber hinaus hätte der pU durch Analysen der Extensionsstudie 018 auch auf der Safinamid-Seite Studienergebnisse mit einer ähnlichen Studiendauer wie in der Studie BIA-91067-301 verfügbar machen können.

Relevanz der Studie BIA-91067-301 für den indirekten Vergleich

Der Einschluss der Studie BIA-91067-301 ist deswegen von großer Bedeutung, da er folgende zusätzliche inhaltliche Aspekte adressiert:

- **Ergebnisse für längeren Beobachtungszeitraum:** In Verbindung mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 wäre es möglich auch Daten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 heranzuziehen, die der pU in seinem indirekten Vergleich nicht betrachtet hat. Hierfür hätte der pU Daten aus seiner Studie 016/018 zu ähnlichen Erhebungszeitpunkten (48, 60 oder 76 Wochen) auswerten und damit einen indirekten Vergleich mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 erstellen können. Zudem wäre auch eine Prüfung auf Homogenität der Studie BIA-91067-301 in einem gemeinsamen Studienpool mit den 24-Wochen-Entacapon-Studien möglich gewesen.
- **Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):** Daten zu SUE liegen auf der Entacapon-Seite ausschließlich in der Studie BIA-91067-301, nicht aber in den übrigen vom pU eingeschlossenen Entacapon-Studien vor. Mit dem Einschluss würden daher Ergebnisse zu einem weiteren wichtigen Endpunkt vorliegen.

- **Zeitliche Nähe zu Safinamid-Studien:** Die vom pU eingeschlossenen 4 Entacapon-Studien mit Publikationsdaten zwischen 1996 und 2003 sind deutlich älter als die zwischen 2007 und 2012 durchgeführten Safinamid-Studien. Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsmodalitäten der Parkinson-Krankheit in den letzten 5 bis 15 Jahren verändert haben. Insofern weist die zwischen 2011 und 2013 durchgeführte Studie BIA-91067-301 möglicherweise eine größere Ähnlichkeit zu den Safinamid-Studien auf.

Die Nichtberücksichtigung der relevanten Studie BIA-91067-301 und damit verbunden der Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 führt zu einem erheblichen Informationsverlust, das heißt die vom pU vorgelegten Analysen enthalten nicht alle relevanten Angaben zur Untersuchung des Zusatznutzens von Safinamid. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich kann daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon herangezogen werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Safinamid.

Tabelle 2: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot Dopamin-agonisten oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU wählt den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.